DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 50, S. 73; Ausgabe 10 / 2016

Latente bzw. subklinische Hypothyreose – Indikationen zur Behandlung mit L-Thyroxin

Zusammenfassung: Die subklinische Hypothyreose (SCH) ist zunächst nur eine Labordiagnose: erhöhtes TSH bei noch normalem freiem Thyroxin (fT4) und freiem Trijodthyronin (fT3). Die meisten Personen mit SCH bedürfen nur der weiteren Beobachtung, um das mögliche Fortschreiten zu einer manifesten Hypothyreose rechtzeitig zu erkennen. Dabei sind erhöhte Antikörpertiter gegen Schilddrüsen-Antigene (Schilddrüsen-Peroxidase = TPO-AK, Thyreoglobulin = Tg-AK) und Zeichen einer Autoimmunthyreoiditis bei der Schilddrüsen-Sonografie als Risikofaktoren für eine spätere manifeste Hypothyreose zu beachten. Die europäischen Leitlinien zur SCH geben Definitionen für den Schweregrad dieser Funktionsstörung und detaillierte Empfehlungen, bei welcher Konstellation und in welcher Altersklasse mit L-Thyroxin substituiert werden sollte (s. Abb. 1). Zu möglichen Vorteilen einer Thyroxin-Substitution bei leichter SCH gibt es keine randomisierten kontrollierten Langzeitstudien (3).

Die subklinische Hypothyreose (SCH) ist eine Diagnose aufgrund von Laborwerten. Sie wird definiert als ein Zustand mit erhöhter Serumkonzentration von Thyreoidea stimulierendem Hormon (TSH) bei (noch) normaler Konzentration von freiem Thyroxin (fT4) und freiem Trijodthyronin (fT3). Über Indikationen zur Behandlung der SCH und der manifesten Hypothyreose in der *Schwangerschaft* und bei *Planung einer Schwangerschaft* haben wir 2015 berichtet (1). Obwohl die Messungen von TSH mit verschiedenen Methoden und in verschiedenen Labors etwas unterschiedliche Werte ergeben (2), wird ein Referenzbereich von ca. 0,4-4,0 mU/l allgemein als normal akzeptiert. Der normale Referenzbereich von fT4 ist ca. 10-22 pmol/l (3) und von fT3 ca. 3,5-7,7 pmol/l. Bei 5-10% der Bevölkerung ohne bekannte Schilddrüsenerkrankung und ohne Thyroxin-Medikation liegt der TSH-Wert > 4 mU/l. Bei ca. 90% dieser Subpopulation liegt das TSH zwischen 4 und 10 mU/l (milde SCH) und bei ca. 10% > 10 mU/l (= ausgeprägte SCH), immer unter der Voraussetzung, dass fT4 noch im Normbereich ist (4).

Die Symptome einer primären *manifesten Hypothyreose* (TSH deutlich erhöht, fT4 oder fT4 und zusätzlich auch fT3 erniedrigt) sind: Müdigkeit, trockene Haut, Kältegefühl, Haarausfall, Gedächtnisschwäche, Obstipation, heisere Stimme, Gewichtszunahme, Bradykardie u.a. (vgl. 7). Der Übergang einer SCH in eine manifeste Hypothyreose ist fließend, besonders bei einer erkannten Ursache, z.B. Autoimmunthyreoiditis. Da viele Symptome und Zeichen der Hypothyreose bei geringer Ausprägung unspezifisch sind, stellt sich bei Patient(inn)en mit der Laborkonstellation einer SCH die Frage, ob bereits klinisch eine Hypothyreose besteht (Anamnese, körperliche Untersuchung). Sind bei solchen Patient(inn)en die Antikörper gegen Schilddrüsen-Peroxidase (TPO-AK) oder gegen

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Thyreoglobulin (Tg-AK) im Serum erhöht und/oder zeigt sich die Schilddrüse im Ultraschall diffus oder fleckig hyporeflexiv, dann liegt wahrscheinlich eine Autoimmunthyreoiditis vor. Die Autoimmunthyreoiditis neigt dazu, in eine manifeste Hypothyreose fortzuschreiten.

In Deutschland und weltweit werden zu viele Personen mit SCH unreflektiert mit L-Thyroxin behandelt. Für die Indikation einer Behandlung ist es wichtig, nicht nur den TSH- und fT4-Wert zu betrachten, sondern auch das fT3. Bei einem mäßig erhöhten TSH-Wert bei sonst gesunder Schilddrüse werden nämlich durch das TSH auch Dejodasen stimuliert, die die extrathyreoidale Konversion von T4 zu T3 stimulieren. Ist beispielsweise TSH mit 7 mU/l leicht erhöht, fT4 normal und fT3 gut im Normbereich, dann ist eine Thyroxin-Substitution sinnlos. Unter T4-Substitution kann – weil darunter das TSH abfällt – auch das fT3 abfallen (5). Das ist nicht erwünscht, denn fT3 ist das aktive Schilddrüsenhormon in den Körpergeweben.

Rosario et al. aus Belo Horizonte in Brasilien (6) haben kürzlich über die Ergebnisse einer Langzeitbeobachtung (5 Jahre) bei 241 Frauen mit SCH berichtet, die initial TSH-Werte zwischen 4,5 und 10 mU/l hatten (fT4 im Normbereich). Die Messungen wurden ca. alle sechs Monate wiederholt. Bei Patientinnen ohne erhöhte Schilddrüsen-Autoantikörper wurde mittels Sonografie gesucht, ob sich aufgrund der o.g. Kriterien morphologische Hinweise auf eine Thyreoiditis ergaben, denn bei ca. 20% der Patienten mit Autoimmunthyreoiditis sind die Antikörper im Serum nicht erhöht (3). Das wichtigste Ergebnis war, dass bei 60% der Frauen mit einem TSH 8 mU/l *ohne Zeichen einer Thyreoiditis* bei den *wiederholten Messungen* das TSH wieder im Referenzbereich lag (4,5 mU/l). Das war auch *bei Hinweisen auf eine Thyreoiditi*s bei wiederholten Messungen immer noch bei 28% der Frauen der Fall. Bei initialem TSH > 8 mU/l ergaben sich bei Wiederholungsmessungen jedoch nur selten TSH-Werte im Referenzbereich. Im Lauf der fünf Jahre war bei 9% der Frauen mit TSH 8 mU/l und bei ca. 34% derer mit TSH > 8 mU/l die Substitution mit L-Thyroxin erforderlich. Die übrigen Patientinnen (keine Normalisierung der Befunde, keine Substitution) wurden weiterhin mit der Diagnose „leichte SCH“ jährlich untersucht, um den Übergang in eine behandlungsbedürftige Hypothyreose nicht zu übersehen.

Die Leitlinie der European Thyroid Association (ETA) zur SCH 2013 (4) empfiehlt anhand folgender Definitionen:

· leichte SCH: TSH von 4-10 mU/l (fT4 normal);

· schwere SCH: TSH > 10 mU/l (fT4 normal)

das in Abb. 1 dargestellte Prozedere zur Abklärung und zur Therapie.

Alle Messungen, einschließlich der Schilddrüsen-Autoantikörper, sollten in den folgenden 2-3 Monaten wiederholt werden. Bei Patienten 70 Jahre, bei denen sich TSH-Werte > 10 mU/l bestätigen, wird empfohlen, mit der L-Thyroxin-Substitution zu beginnen. Für Patient(inn)en mit TSH 10 mU/l und Verdacht auf hypothyreote Symptome ist die Empfehlung, L-Thyroxin probeweise zu verordnen. Bessern sich die Symptome nicht, kann die Therapie beendet werden. In 6 bis 12-monatigen Abständen ist jedoch TSH, fT4 und das Befinden der Patient(inn)en zu überprüfen. Da die TSH-Werte

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

bei gesunden alten Menschen altersspezifisch etwas höher sind als bei jüngeren, sollte bei einem Alter > 70 Jahre und TSH 10 mU/l möglichst nicht substituiert und eine "watch-and-wait"-Strategie befolgt werden. Ältere Menschen mit TSH > 10 mU/l und Verdacht auf hypothyreote Symptome oder mit hohem kardiovaskulären Risiko sollten, beginnend mit 25 oder 50 µg/d L-Thyroxin, substituiert werden (morgens auf nüchternen Magen; vgl. 8). Die individuell richtige Thyroxin-Dosis wird dabei durch Messung von TSH und fT4, evtl. auch von fT3, im Abstand von 2-3 Monaten ermittelt. Ziel-TSH bei jüngeren Patient(inn)en ist ein Wert im Referenzbereich. Bei älteren Menschen sind hoch-normale bis leicht erhöhte TSH-Werte anzustreben, weil selbst innerhalb des Referenzbereichs spezielle Risiken, beispielsweise Vorhofflimmern, signifikant mit niedrigen TSH-Werten assoziiert sind (3).

Außerdem gibt die ETA-Leitlinie zur SCH (4) modifizierte Empfehlungen für Patienten mit folgenden Besonderheiten: Vergrößerung der Schilddrüse, Struma nodosa, Neigung zur Depression, Übergewicht, Diabetes mellitus, Dyslipidämien, Herzinsuffizienz oder Koronare Herzkrankheit.

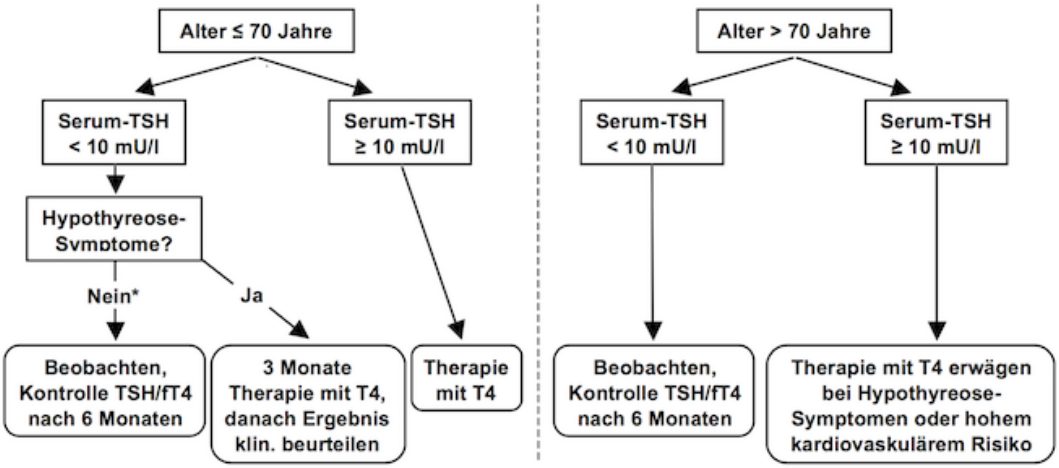
Ein generelles „TSH-Screening“ bei nicht-schwangeren Frauen ohne klinische Hinweise auf Hypo- oder Hyperthyreose ist nicht sinnvoll, denn oft ergeben sich auffällige Werte, die bei unkritischer oder fehlender Interpretation viele nutzlose weitere Untersuchungen nach sich ziehen. Bei begründeter und gezielter Suche nach einer Störung der Schilddrüsenfunktion muss immer auch zusätzlich fT4 bestimmt werden, denn z.B. ein normales oder erniedrigtes TSH bei erniedrigtem fT4 kann eine sekundäre (hypophysär bedingte) Hypothyreose anzeigen.

Literatur

1. AMB 2015, **49**, 01. Link zur Quelle
2. Larisch,R., et al.: Nuklearmedizin 2015, **54**, 112. Link zur Quelle
3. Wiersinga,W.M.: Eur. Thyroid J. 2015, **4**, 143. Link zur Quelle
4. Pearce,S.H., et al.: Eur. Thyroid J. 2013, **2**, 215. Link zur Quelle
5. Hoermann,R., et al.: Clin. Endocrinol. (Oxf.) 2014, **81**, 907. Link zur Quelle
6. Rosario,P.W.S., et al.: Clin. Endocrinol. (Oxf.) 2016, **84**, 878. Link zur Quelle
7. AMB2001, **35**, 94b. Link zur Quelle
8. AMB2001, **35**, 65. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Abbildung 1
Management der subklinischen Hypothyreose (TSH erhöht, fT4 normal) bei nicht-schwangeren Erwachsenen, basierend auf mindestens zwei Messungen von TSH und fT4 im Abstand von drei Monaten (nach 4)



* = Bei Patienten mit Struma, Diabetes oder Dyslipidämie oder bei Frauen, die in naher Zukunft eine Schwangerschaft planen, kann eine Therapie mit T4 erwogen werden.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.